

DER EINFLUSS VON
ANALGETISCH WIRKSAMEN MISCHPRÄPARATEN
AUF DEN ALKOHOLSTOFFWECHSEL (-ABBAU)

von

URSULA ~~HOF~~ACKER

geb. Schwarz

1962

Aus dem Institut für Gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz
(Direktor: Prof. Dr. med. et phil. Kurt Wagner)

DER EINFLUSS VON
ANALGETISCH WIRKSAMEN MISCHPRÄPARATEN
AUF DEN ALKOHOLSTOFFWECHSEL (-ABBAU)

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Medizinischen Doktorwürde einer
Hohen Medizinischen Fakultät der Johannes Gutenberg-Universität
zu Mainz

vorgelegt von

URSULA HOFACKER

geb. Schwarz

aus Berlin



MAINZ 1962

Dekan: Professor Dr. Dr. K. Lang
Referent: Professor Dr. Dr. K. Wagner
Tag der mündlichen Prüfung: 5. Februar 1962



GESAMTHERSTELLUNG:

DITTERS BÜRODIENST, MAINZ, Augustinerstraße 64-66

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. Einleitung	1
II. Darstellung der Behandlungsmethoden des Alkoholismus. Physiologische Grundlagen der Antabus-Alkohol-Reaktion . . .	1
III. Klinische Beobachtungen über Antabus-Alkohol ähnliche Reaktionen nach verschiedenen Medikamenten und Alkoholgabe	7
1) Klinische Arbeiten	7
2) Experimentelle Arbeiten	8
IV. Eigene Fragestellung	10
V. Methodik	10
VI. Eigene Untersuchungen	12
1) Medikamente und Dosierungen	13
2) Versuchsanordnung	16
VII. Ergebnisse	17
VIII. Diskussion	22
IX. Zusammenfassung	25
X. Literaturverzeichnis	26



Digitized by the Internet Archive
in 2026

I. EINLEITUNG

In dieser Arbeit soll festgestellt werden, ob analgetische Mischpräparate, nach deren Einnahme Alkoholaufnahme erfolgt, einen Einfluß auf den intermediären Stoffwechsel in dem Sinne haben, daß die Oxydation des beim Alkoholabbau entstehenden Acetaldehyds und Brenztraubensäure gestört ist, so daß erhöhte Werte dieser Verbindungen im Serum gemessen werden können.

In den bisher vorliegenden Untersuchungen - soweit sie sich mit dem Nachweis u. a. von Acetyldehyd im Blut befassen - und von denen besonders die von H. J. Wagner zu nennen sind, wurden mit Ausnahme von Irgapyrin nur Reinsubstanzen untersucht. Den in den entsprechenden pharmazeutischen Spezialitäten vorliegenden Kombinationen verschiedener Arzneimittelnkörper kommt daher gerade in der Praxis eine große Bedeutung zu. Es erschien deshalb erforderlich, auch analgetische Mischpräparate auf die entsprechenden Einflüsse zu untersuchen.

Die Bedeutung dieser Untersuchungen liegt besonders auf dem Gebiet der Verkehrssicherheit, da sowohl der Verbrauch an Mischpräparaten als auch der an Alkohol laufend zunimmt und es bei der Antabus-Alkohol-Reaktion bewiesen worden ist, daß erhöhte Acetaldehydwerte im Blut erhebliche Nebenerscheinungen hervorrufen können, die zwar bei der Behandlung des chronischen Alkoholismus mit Antabus erstrebt, bei der Einnahme von Mischpräparaten und Alkohol aber unerwünscht und besonders für den Kraftfahrer gefährlich sein können, weil die auf diese Weise zustande gekommenen Nebenwirkungen zusammen mit einer eventuell auch nur geringfügigen Leistungsminderung allein durch den Alkoholgenuß zu einer Fahruntüchtigkeit führen können.

II. DARSTELLUNG DER BEHANDLUNGSMETHODEN DES ALKOHOLISMUS

Physiologisch-chemische Grundlagen der Antabus-Alkohol-Reaktion:
In der Behandlung des chronischen Alkoholismus spielen Medikamente verschiedenster Zusammensetzung eine Rolle, deren Prinzip darauf beruht, durch die ausgelösten Nebenwirkungen eine Abneigung gegenüber Alkohol hervorzurufen. Das gebräuchlichste dieser Präparate ist Antabus (Tetraäthylthiuramdisulfid). Schon vor dem Antabus waren Stoffe bekannt, die eine ähnliche Wirkung haben. 1914 hat F. Koelsch die gleichen Symptome nach Alkoholeinnahme bei Personen beschrieben, die mit Kalkstickstoff beschäftigt waren. Antabus greift direkt in den Alkoholstoffwechsel ein, wobei die Dehydrierung des Al-

kohols zu Acetaldehyd ungestört abläuft, der weitere Abbau des Acetaldehyds zu Essigsäure aber so erschwert ist, daß ein erhöhter Acetaldehydspiegel im Blut daraus resultiert. In diesem Zusammenhang erscheint es wesentlich, sich den Abbau des Alkohols, wie er physiologischerweise vor sich geht, zu vergegenwärtigen:

Der Abbau des Alkohols erfolgt vorwiegend in der Leber durch Oxydation über Acetaldehyd zu Essigsäure (K. Stuhlfauth, P. Seifert), wobei die Alkoholoxydation im Organismus innerhalb eines weiten Bereichs vor der Alkoholkonzentration des Blutes abhängig ist (K. Lang).

Bei allen dahingehenden Untersuchungen hat sich herausgestellt, daß das wichtigste Organ für den Alkoholstoffwechsel die Leber ist, da sie als einziges Organ des Körpers sämtliche notwendigen Fermente in großer Menge enthält. Bei der Untersuchung anderer Organe, z. B. des Gehirns, der Milz oder der Nieren, ist im Vergleich zu dem Alkoholumsatz der Leber nur ein ganz geringfügiger Alkoholabbau zu finden. Bei Tieren ließ sich nach Entfernung der Leber nur ein sehr kleiner Alkoholumsatz feststellen. Auch bei schweren Leberschädigungen findet sich eine weitgehend verminderte Alkoholoxydation. Die Dehydrierung des Alkohols erfolgt im tierischen und menschlichen Organismus stufenweise, indem zunächst der Äthylalkohol über Acetyldehyd zu Essigsäure oxydiert wird, was fast ausschließlich in der Leber vor sich geht. Die Essigsäure wird dann weiter abgebaut bis zur Kohlensäure, und dieser Teil des Abbaus erstreckt sich auf den gesamten Organismus. An dem Alkoholstoffwechsel sind mehrere Fermente beteiligt. Die Dehydrierung des Äthylalkohols zu Acetaldehyd wird zum überwiegenden Teil von der Alkoholdehydrase gesteuert, die fast ausschließlich in der Leber vorkommt; zum geringen Teil ist auch die Katalase beteiligt. Die wichtigsten Enzyme für den Abbau des Acetaldehyds zu Essigsäure sind die Aldehyddehydrase und die Xanthin-Oxydase (W. Arnold).

Wie oben erwähnt wurde, greift Antabus in den Alkoholstoffwechsel ein, indem es den weiteren Abbau des Acetaldehyds zu Essigsäure hemmt. Diese Fähigkeit hat es ermöglicht, Antabus zur Behandlung des chronischen Alkoholismus zu verwenden. Antabus (von griechisch ante, lateinisch abusus) ist chemisch Tetraäthylthiuramdisulfid $(C_2H_5)_2-N-CS-S-S-CS-N-(C_2H_5)_2$. Nach N. O. Kjelgaard ist die S-S-Bindung für die hemmende Wirkung verantwortlich. Wird diese zu einer Sulfhydrylgruppe reduziert, so läßt sich keine Hemmung der Acetaldehydoxydation mehr feststellen. L. Eldjarn hat bei seinen Untersuchungen über den Stoffwechsel des Antabus im menschlichen Organismus mit Hilfe von radioaktivem S^{35} die Vermutung ausgespro-

chen, daß für die Wirkung im Stoffwechsel des Äthylalkohols nicht Antabus selbst verantwortlich ist, sondern die Dithiocarbamidsäure, die er als reduziertes Antabus bezeichnet. J. Hald, E. Jacobsen und V. Larsen haben Antabus in der Leber nur in Spuren nachweisen können und sprechen auch die Vermutung aus, daß nicht das Antabus selbst wirksam ist, sondern ein noch unbekanntes Stoffwechselprodukt.

Antabus allein ist verhältnismäßig wenig toxisch. Nach F. Hauschild beträgt die LD₅₀ bei den meisten Versuchstieren per os ca. 2,5 g/kg. Bei nachfolgender Alkoholzufuhr genügen schon Bruchteile dieser Dosis (20-50 mg/kg), um toxische Zustände auszulösen.

Antabus kann eine Reihe von Nebenerscheinungen hervorrufen, von denen Müdigkeit, Magenbeschwerden und Impotenz die häufigsten sind (E. Jacobsen). H. Neumann beschreibt den Fall eines Patienten, der nach alleiniger Antabusmedikation ein deutlich maniakalisch-psychotisches Bild zeigte. Das dürfte aber zu den Ausnahmefällen gehören. P. Dardin und Mitarbeiter haben die Leberfunktion bei Hunden geprüft, die 60 Tage lang täglich 1 g Antabus erhielten. Die Tiere haben Antabus ohne Änderung der Lebertätigkeit vertragen. Lediglich die Glomerularfiltration war etwas herabgesetzt.

Antabus wurde während des Krieges von den dänischen Forschern J. Hald und E. Jacobsen zur Behandlung der Trunksucht eingeführt. Sie hatten herausgefunden, daß das Einnehmen von Tetraäthylthiuramdisulfid in Mengen, die sonst keinerlei Erscheinungen hervorrufen, eine eigentümliche Sensibilisierung gegenüber Alkohol erzeugt. Schon Alkoholmengen wie z.B. 300 ml Bier oder 30-40 ml Kognak, die normal völlig wirkungslos sind, riefen bei Personen, die mit Antabus vorbehandelt waren, eine Reihe unangenehmer Symptome hervor, die E. Jacobsen wie folgt zusammengefaßt hat:

"5-10 Minuten nach Alkoholaufnahme tritt ein Wärmegefühl im Gesicht auf mit Vasodilatation der Gesichtshaut. Das ganze Gesicht wird glühend rot, oftmals mit Tendenz zu cyanotischer Verfärbung. Durch die Vasodilatation kommt es zur Erhöhung der Hauttemperatur des betreffenden Gebietes. Im Laufe von 20-30 Minuten tritt eine Pulsbeschleunigung bis zu 140 Schlägen pro Minute auf. Der Blutdruck kann unverändert bleiben, gewöhnlich sinkt er aber ab. Die Atmung wird beschleunigt und vertieft, die Bronchioli erweitert, die Lungenventilation beträchtlich erhöht. Die Konzentration von Kohlendioxyd in der Alveolarluft sinkt ab. Im Blut kommt es zu einer Alkalose. Subjektiv ist der Zustand sehr unangenehm für die Versuchspersonen. Sie klagen über drückende Kopfschmerzen und starkes Herzklopfen, das oft mit Beklemmungsgefühlen einhergeht."

Die Mehrzahl der Autoren (E. Asmussen, J. Hald und V. Larsen; V. Larsen; J. Hald; E. Jacobsen und V. Larsen; P. Dardin und Mitarbeiter) sind sich darüber einig, daß die oben beschriebenen Erscheinungen durch eine Erhöhung des Acetaldehydspiegels im Blut hervorgerufen werden, daß es sich also bei der sogenannten Antabus-Alkohol-Reaktion um eine Acetaldehydintoxikation handelt.

Acetaldehyd ist ein normales Zwischenprodukt des Kohlenhydratstoffwechsels. Seine pharmakologische Wirkung ist relativ unbekannt. H. Handowski hat schon 1934 und 1936 nach i. v. -Injektionen von Acetaldehyd bei Hunden eine Anregung der Atemtätigkeit, Bronchodilatation und Anstieg des Blutdrucks mit Steigerung der Pulsfrequenz beobachtet. E. Asmussen, J. Hald und V. Larsen haben Acetaldehyd infundiert und ebenfalls eine Erhöhung der Atemtätigkeit mit Abfall des alveolären Kohlendioxyds, zum Teil eine Vergrößerung des toten Raumes und eine Vasodilatation im Gesicht mit intensiver Rötung gefunden. Sie haben ihre Versuche mit verschiedenen Acetaldehydkonzentrationen durchgeführt und festgestellt, daß eine Rötung des Gesichts schon bei Konzentrationen auftritt, die auf die Atemtätigkeit nur einen geringen oder gar keinen Einfluß haben. Im Tierversuch beobachteten sie Atemstillstand bei einer Konzentration von 20-30 mg% Acetaldehyd im Blut. In den beschriebenen Versuchen wurden aber wesentlich geringere Konzentrationen verwandt. Die von ihnen benutzten Versuchspersonen gaben an, daß die subjektiven Empfindungen nach Acetaldehydgaben und nach Antabus plus Alkohol die gleichen seien. Auf Grund ihrer Versuchsergebnisse halten diese Autoren es für sehr unwahrscheinlich, daß die bei der Antabus-Alkohol-Reaktion auftretenden Symptome von anderen Substanzen als von Acetaldehyd hervorgerufen werden. J. Hald und E. Jacobsen haben nach Gaben von Antabus und Alkohol ebenfalls die schon beschriebenen Symptome beobachtet und haben im Blut und in der Ausatemungsluft eine beträchtliche Erhöhung des Acetaldehyds nachweisen können. Sie glauben auf Grund der oben zitierten Arbeiten und ihrer eigenen Versuchsergebnisse, daß sich mindestens einige der beobachteten Symptome durch den erhöhten Acetaldehydspiegel erklären lassen. V. Larsen hat im Tierversuch einige der schon beschriebenen Symptome beobachten können, fand jedoch in allen Versuchsreihen bei den mit Antabus und Alkohol behandelten Tieren eine erhöhte Acetaldehydbildung im Blut. Er bezeichnet dies als die zuverlässigste und konstanteste Wirkung der Antabus-Alkohol-Reaktion. J. Hald, E. Jacobsen und V. Larsen haben auch eine Erhöhung des Acetaldehyds in der Ausatemungsluft und im Blut festgestellt. Sie änderten außerdem in ihren Versuchen die Dosierung von Antabus und konnten nach 150 mg (12,5 cg) eine geringe Wirkung und nach

1 g Antabus die größte Wirkung feststellen. Eine weitere Steigerung der Dosis bis auf 2,6 g bewirkte keine Änderung mehr. Bei Kaninchen liegt die Sättigungsdosis bei 1 g Antabus eine Stunde nach der Aufnahme. J. A. Christensen erwähnt, daß ein erhöhter Acetaldehydspiegel im Blut ähnliche Erscheinungen hervorruft wie sympathiko-mimetische Drogen.

Die Erhöhung des Acetaldehydspiegels im Blut entsteht dadurch, daß Antabus die Leberdehydrase hemmt, so daß der bei dem Alkoholabbau entstehende Acetaldehyd nicht weiter zu Essigsäure oxydiert werden kann. Nach D. Graham wirkt das Antabus vermutlich durch Verdrängung der Cozymase von den Stellen des Apoferments, an die sie gebunden wird. Die Aldehyddehydrase hat zu Antabus eine etwa 350 mal größere Affinität als zu Acetaldehyd (K. Lang). N. O. Kjelgaard hat in Versuchen in vitro bewiesen, daß schon wenige Mikrogramm Antabus eine starke Erhöhung der Reduktionszeit des Acetaldehyds bewirken. 0,6 mg Antabus pro ml bewirken eine 70%ige Hemmung der Reduktion des Acetaldehyds zu Essigsäure bei einer Aldehydkonzentration von 50 mg/ml. M. Lubin und W. W. Westerfield haben nachgewiesen, daß der Acetaldehydstoffwechsel fast ausschließlich in der Leber vor sich geht. Sie haben bei Hunden einzelne Organe entfernt und gefunden, daß der Acetaldehydabbau merklich nur dann herabgesetzt war, wenn die Leber entfernt wurde, während die Entfernung anderer Organe kaum eine Wirkung zeigte.

Obwohl es also unzweifelhaft ist, daß die Antabus-Alkohol-Reaktion mit ihren charakteristischen Symptomen durch einen erhöhten Acetaldehydspiegel im Blut hervorgerufen wird, ist die Frage aufgetaucht, ob nicht noch andere intermediäre Stoffwechselprodukte in vermehrtem Maße auftreten, wobei besonders an die Brenztraubensäure gedacht wird. M. Lubin und W. W. Westerfield haben nach Acetaldehydgaben erhöhte Milchsäurewerte gefunden, was sie an eine gekoppelte Oxydo-Reduktion zwischen Acetaldehyd und Brenztraubensäure denken ließ. J. Hald, E. Jacobsen und V. Larsen haben im Zusammenhang mit einer anaphylaktischen Reaktion die Vermutung ausgesprochen, daß bei der Antabus-Alkohol-Reaktion die Bildung von Histamin im Körper eine Rolle spielt. Das konnte aber von V. Larsen widerlegt werden. J. Hald und E. Jacobsen wiesen auf die Möglichkeit hin, daß einige der Symptome der Antabus-Alkohol-Reaktion von anderen Substanzen herrühren.

R. Lecoq und Mitarbeiter haben bei Brenztraubensäurebestimmungen im Kaninchenblut nach Antabus und Alkohol erhöhte Werte gefunden. H. J. Wagner diskutiert ebenfalls die Möglichkeit der Mitbeteiligung von Brenz-

traubensäure an der Antabus-Alkohol-Reaktion, und zwar vor allen Dingen wegen der verschieden hohen Acetaldehydwerte bei den einzelnen Autoren, auf die später noch näher eingegangen werden soll. H. J. Wagner hat sich auf Grund der oben beschriebenen Vermutungen weiter mit der Frage der Brenztraubensäure beschäftigt. Die Brenztraubensäure ist deshalb von Interesse, weil, wie schon erwähnt, die Acetaldehydwerte bei den einzelnen Autoren, insbesondere im Vergleich mit der Arbeit von H. J. Wagner, stark voneinander abweichen und weil der Brenztraubensäure im intermediären Stoffwechsel eine zentrale Bedeutung zukommt, was durch die zahlreichen Beobachtungen über z. T. recht beträchtliche Erhöhung der Brenztraubensäure im Serum im Verlauf von Stoffwechselstörungen mit den verschiedensten Ursachen bewiesen ist. H. J. Wagner hat nach Antabus plus Alkohol außer den erhöhten Acetaldehydwertentatsächlich Brenztraubensäurewerte nachweisen können, die z. T. dem 4-5fachen der Norm entsprechen. Er erklärt die Erhöhung der Brenztraubensäure analog zu der des Acetaldehyds damit, daß die Cocarboxylase inaktiviert wird, so daß die Brenztraubensäure nicht zu Milchsäure abgebaut werden kann. Die Cocarboxylase decarboxyliert aber außer der Brenztraubensäure noch andere α -Ketosäuren (z. B. α -Ketobuttersäure, α -Ketovaleriansäure, α -Ketocaprönsäure, α -Ketoglutar säure), so daß auch diese bei der Antabus-Alkohol-Reaktion in erhöhtem Maße vorliegen müßten, was bisher aber noch nicht weiter untersucht worden ist. H. J. Wagner kommt zu dem Schluß, daß die bisherigen Untersuchungen bereits soviel erkennen lassen, daß es sich bei dem Zustandekommen der Antabus-Alkohol-Reaktion aller Wahrscheinlichkeit nach um einen komplexen Eingriff in den intermediären Stoffwechsel handelt, bei dem eine Reihe von Enzymen in ihrer Aktivität gehemmt werden. Mindestens kann von einer eventuellen spezifischen Hemmung eines bestimmten Fermentes nicht mehr gesprochen werden, so daß die Gesamtsymptome der Antabus-Alkohol-Reaktion am ehesten durch ein Zusammenwirken verschiedener Produkte des intermediären Stoffwechsels hervorgerufen werden dürften. Auch das Vorhandensein von vermehrter Brenztraubensäure im Blut scheint nur ein weiterer, wenn auch zweifellos wesentlicher Teil der Auswirkungen von Antabus auf den intermediären Stoffwechsel zu sein.

III. KLINISCHE BEOBACHTUNGEN ÜBER ANTABUS-ALKOHOL ÄHNLICHE REAKTIONEN NACH VERSCHIEDENEN MEDIKAMENTEN UND ALKOHOLGABE

1) Klinische Arbeiten

Schon lange vor Einführung von Antabus in die Behandlung des chronischen Alkoholismus wurden von einigen Autoren merkwürdige Reaktionen beschrieben, die nach Gaben von verschiedenen Medikamenten mit nachfolgendem Alkoholgenuß auftraten. Unter der heutigen Sicht würde man diese Reaktionen als der Antabus-Alkohol-Reaktion ähnlich bezeichnen. J. Notz - Schwarz hat bereits 1938 bei mehreren Versuchspersonen festgestellt, daß nach Verabreichung von 0,3 g Pyramidon bei Alkoholwerten von 70 - 100 mg% eine deutliche Gesichtsrötung, Unsicherheit beim Gehen, Schweißausbrüche, Kopfschmerzen, ein unbehagliches Gefühl im Magen, Reizbarkeit, Müdigkeit und damit eine Minderung der Verkehrstüchtigkeit auftreten. U. Walter hat ebenfalls 1938 bei Männern, die je 1,0 g Gardan und Alkohol bis zu einem Blutspiegel von 80 - 110 mg% bekamen, starke Müdigkeit, Teilnahmslosigkeit, z. T. Übelkeit, Brechreiz, starke Abgeschlagenheit und schließlich einen tiefen Schlaf festgestellt. H. Peter hat 1939 nachgewiesen, daß durch Pyramidon (0,4 g) nicht etwa eine ernüchternde Wirkung erzielt wird, sondern daß die alkoholbedingte Euphorie noch verstärkt wird.

1954 hat E. Läubli die Untersuchungen wieder aufgegriffen. Er ließ seine Versuchspersonen 2 Flaschen Bier (35 g absoluter Alkohol) unter gleichzeitiger Einnahme von 3,6 g Saridon trinken. Die Folgen waren ebenfalls Kopfschmerzen, Müdigkeit und Abgeschlagenheit. In ähnlichen Versuchen mit Irgapyrin konnte er trotz einer Resorptionsverzögerung des Alkohols schwerere qualitative und quantitative Störungen beobachten als unter alleiniger Alkoholwirkung. Die Symptomatologie entsprach fast dem Bild, das heute als Antabus-Alkohol-Reaktion bezeichnet wird. E. Läubli konnte außerdem noch eine Erhöhung von Acetaldehyd in der Ausatemungsluft nachweisen.

Daß die hier aufgezählten Beobachtungen nicht die einzigen ihrer Art sind, beweist eine Zusammenstellung von F. Lickint, der außer auf die oben erwähnten pyramidonhaltigen Präparate (Pyrazolonkörper) auch noch auf Isonikotinsäurehydrazid (INH)-Präparate, Barbitursäure-Präparate, Harnstoffderivate und Tabakprodukte hinweist, die ebenso abnorme Alkoholreaktionen ausgelöst haben sollen.

2) Experimentelle Arbeiten

H. J. Wagner hat diese Untersuchungen im Tierexperiment fortgeführt, um festzustellen, ob die von den oben erwähnten Autoren angegebenen Reaktionen wirklich durch eine Erhöhung des Acetaldehyds im Blut hervorgerufen sein könnten. Er verwendete Ratten als Versuchstiere und fütterte diese jeweils mit 3, 5-Dioxo-1, 2-Diphenyl-4-n-butylpyrazolidin (Butazolidin), einer 30%igen Lösung von Aminophenazon und 3, 5-Dioxo-1, 2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin-Natrium zu gleichen Teilen (Irgapyrin), Acidum phenyl-äthyl-barbituricum (Luminal), Isonikotinsäurehydrazid (Rimifon) und p-Acetylphenetidin (Phenazetin), wobei die Tiere kurz vor der Blutentnahme Alkohol erhielten. Er konnte bei allen Tieren außer bei den mit Rimifon behandelten eine gegenüber der Norm erhöhte Bildung von Acetaldehyd feststellen, die durch eine Hemmung der Alkoholoxydation zustande gekommen sein könnte, was zumindest im Organismus der Ratte zu Nebenwirkungen führen kann, wie sie von der Antabus-Alkohol-Reaktion her bekannt sind. Diese Ergebnisse würden auch mit den beim Menschen beobachteten Erscheinungen nach Einnahme der entsprechenden Medikamente und Alkohol übereinstimmen. In einer weiteren Arbeit führte H. J. Wagner Versuche durch, bei denen er zwar die gleichen Medikamente verwendete wie bei den oben erwähnten Experimenten, seine Versuchstiere aber in zwei Gruppen einteilte, so daß er seine Bestimmungen einmal an den nur mit den Medikamenten behandelten Tieren, zum anderen aber auch an den mit dem jeweiligen Medikament und Alkohol behandelten durchführen konnte. Außerdem untersuchte er nicht nur die Höhe des Acetaldehydspiegels im Blut, sondern auch die Höhe der Brenztraubensäurewerte. Er konnte die Ergebnisse seiner früheren Arbeit hinsichtlich der Erhöhung des Acetaldehydspiegels im Blut bestätigen. Es fanden sich auch hier über die Norm erhöhte Acetaldehydwerte. Auffallender aber war die Veränderung des Brenztraubensäurespiegels, der in den meisten Fällen schon bei den nicht mit Alkohol behandelten Tieren erhöht war, bei den mit dem betreffenden Medikament und Alkohol gefütterten Tieren jedoch einen beträchtlichen und nicht zu übersehenden Anstieg zeigte. Die Ursache der Erhöhung der Brenztraubensäurewerte dürfte die gleiche sein, wie sie oben beschrieben wurde und durch eine Hemmung der Cocarboxylase durch die Medikamente hervorgerufen worden sein.

K. H. Bässler und K. Lang haben den Einfluß von Butazolidin auf die Oxydation verschiedener Substrate des Citronensäurecyclus und Brenztraubensäure untersucht. Die Endkonzentration in ihren Versuchen mit Rattenleberhomogenat betrug 10 mg% (100 mg/kg). Sie haben eine z. T. 100%ige Hem-

mung der oxydativen Decarboxylierung von Brenztraubensäure und α -Ketoglutar Säure gefunden, was sie darauf zurückführen, daß das Butazolidin die Cofaktoren der Pyruvatoxydase und der Ketoglutaratoxydase angreift. Die Cocarboxylase schließen sie als Angriffspunkt aus, weil Zugaben von Cocarboxylase die durch das Butazolidin hervorgerufene Hemmung nicht rückgängig machen konnten. B. Exter berichtet, daß die Oxydation von Brenztraubensäure durch Phenylbutazon (Butazolidin) gehemmt wird. J. Hiller und E. Strauß haben in Versuchen mit Leberhomogenaten festgestellt, daß durch Zugabe von Pyrazolonderivaten und zwar von Amidopyrin 50 mg% (500 mg/kg), Butazolidon 50 mg% (500 mg/kg) und Irgapyrin 75 mg% (750 mg/kg) der Umsatz von Fruktose und die Dehydrierung von DPN-H₂ gehemmt wird, woraus sie schließen, daß Pyrazolone den Kohlenhydratstoffwechsel an einer noch nicht näher zu definierenden Stufe blockieren. Durch Zusatz von Cocarboxylase konnten sie diese Wirkung wieder aufheben. Da die Cocarboxylase den Eintritt der Brenztraubensäure in den aeroben Kohlenhydratumsatz katalysiert, versuchten sie, die Hemmwirkung der Pyrazolone auf den Kohlenhydratstoffwechsel so zu deuten, daß die Phosphorylierung von Vitamin B₁, das allein die Hemmung nicht aufheben konnte, zu Cocarboxylase gehemmt wird. - Die Beobachtungen von J. Notz-Schwarz, U. Walter, H. Peter und E. Läubli sowie die experimentellen Untersuchungen von H. J. Wagner zeigen deutlich, daß die nach der Einnahme bestimmter Medikamente und Alkohol beobachteten Erscheinungen mit der Erhöhung des Acetaldehyd- und Brenztraubensäurespiegels im Blut weitgehend denen gleichen, wie sie nach Alkohol und Antabus beobachtet wurden, so daß man sie wohl mit Recht als Antabus-Alkohol ähnliche Reaktionen bezeichnen kann.

Diese Beobachtungen sind deshalb von so großer Bedeutung, weil es sich bei den Verbindungen, die bisher untersucht worden sind, vorwiegend um solche handelt, die in den allen Personen leicht zugänglichen und viel gebrauchten Präparaten enthalten sind, und die als sogenannte beruhigende und schmerzstillende Mittel bekannt sind. Diese Medikamente finden heute eine immer ausgedehntere Verwendung.

H. G. Haas und R. Schweingruber haben sich u. a. ausführlich damit beschäftigt und sind zu dem Ergebnis gekommen, daß man schon von einem weit verbreiteten Schmerzmittelmißbrauch sprechen kann, was wohl nicht nur für die Schweiz Gültigkeit hat. Neben den schmerzstillenden Mitteln kommt es auch durch die sogenannten Tranquilizers zu einer Potenzierung des Alkoholeffekts (E. Kopmann). Das kann soweit gehen, daß 2 Schnäp-

se eine Wirkung hervorrufen, die ohne Tranquilizers erst nach 5-6 Schnäpsen zu erwarten wäre. In Amerika hat diese Methode Verbreitung gefunden, um zu einem "billigen Rausch" zu gelangen. Hinzu kommt, daß auch der Alkoholkonsum in den letzten Jahren dauernd gestiegen ist, so daß die Antabus-Alkohol ähnlichen Reaktionen besonders auf dem Gebiet der Verkehrssicherheit von großer Bedeutung sind, da die Blutalkoholkonzentration, durch die sie ausgelöst werden, meist so gering ist, daß die Führung eines Kraftfahrzeuges noch zulässig, die Verkehrssicherheit aber durch die ausgelösten abnormen Reaktionen zumeist erheblich beeinträchtigt ist.

IV. EIGENE FRAGESTELLUNG

Wie schon erwähnt, beschäftigen sich die früheren Untersuchungen vorwiegend mit Substanzen, die Bestandteile viel gebrauchter Medikamente sind, nicht aber mit Mischpräparaten. Da die Möglichkeit besteht, daß mit diesen eine andere oder gar keine Wirkung erzielt wird, scheint die Fragestellung gerechtfertigt:

"Welchen Einfluß haben analgetische Mischpräparate, die eine der Grundverbindungen enthalten, deren Einfluß auf die Alkoholoxydation in früheren Arbeiten belegt werden konnte?"

Die Bedeutung gerade dieser Fragestellung liegt in dem besonderen Mißbrauch der Analgetica, die von den sogenannten harmlosen schmerzstillenden Mitteln wohl am gebräuchlichsten sind. Durch die ständige Zunahme des Alkoholkonsums wird die Möglichkeit gleichzeitiger Wirkung analgetischer Mischpräparate und Alkohol immer größer, da diese Medikamente häufig vor oder während des Alkoholenusses zur Beseitigung lästiger Kopfschmerzen oder Müdigkeitserscheinungen eingenommen werden. Oftmals kommt es aber nicht zum Verschwinden dieser Erscheinungen, sondern zu einer verstärkten Alkoholkwirkung mit zusätzlichen Nebenwirkungen, wie sie zuvor aufgezeigt wurden, so daß bei der Zunahme der alkoholbedingten Verkehrsunfälle die Bedeutung dieser Dinge nicht zu übersehen ist.

V. METHODIK

Die gebräuchlichsten Methoden zur Bestimmung von Acetaldehyd im Blut sind bisher die von E. Stotz und Th. N. Burbridge angegebenen. E. Stotz bestimmte die nach vorausgegangener Destillation und durchgeführten Zwischenreaktionen aus der Farbreaktion des Acetaldehyds mit p-oxydiphenyl entstehen-

de Farbintensität kolorimetrisch. Th. N. Burbridge benutzte sogenannte Conway-Gefäße (Diffusionskammern), und zwar wurde der Acetaldehyd durch Diffusion in ein Conwaygefäß aus dem Blut isoliert, an Semicarbazid gebunden und als Acetaldehyd-Semicarbazon photometrisch bestimmt. Außerdem berichten O. Schmidt und R. Manz über eine Methode zur quantitativen Alkoholbestimmung, bei der unter Umgehung von Destillation und Titration der durch die Einwirkung des Oxydans auf die alkoholhaltige Flüssigkeit gebildete Acetaldehyd nach Bindung an Thiosemicarbazid spektrophotometrisch bestimmt wird. Die Werte, die sie in alkoholfreien Blutproben regelmäßig erhielten, gingen, auf Äthylalkohol bezogen, nicht über 0,05 g‰ (5 mg‰) hinaus. Da diese Methoden für Acetaldehyd nicht spezifisch sind und mit ihnen erstaunlich hohe Acetaldehydwerte gemessen wurden, trat die Vermutung auf, daß noch andere Aldehyde und Ketone miterfaßt worden sind. H. Holzer und F. Ritzel erarbeiteten deshalb unabhängig voneinander eine für Acetaldehyd spezifische enzymatische Testmethode, die von A. Brahm-Vogelsanger und H. J. Wagner eine gewisse Modifikation erhielt und in den Arbeiten von H. J. Wagner und hier benutzt wurde. Bei dieser Bestimmungsmethode wird das zu untersuchende Blutserum mit verdünnter Perchlorsäure von pH 6,0-6,2 verdünnt. Dem so entstehenden Gemisch wird reduziertes Diphosphorpyridinnucleotid (DPN-H) und Alkoholdehydrogenase (ADH) hinzugefügt. Aus der Extinktionsdifferenz, die die photometrische Bestimmung zunächst nur mit DPN-H und dann mit DPN-H und ADH ergibt, läßt sich die Menge des vorhandenen Acetyldehds berechnen.

Mit dieser für Acetyldehyd spezifischen Bestimmungsmethode gewann H. J. Wagner wesentlich geringere Acetaldehydwerte als die Autoren, die mit den unspezifischen Methoden von E. Stotz und Th. N. Burbridge gearbeitet hatten, gefunden haben. H. J. Wagner gibt für den bei der Anatabus-Alkohol-Reaktion entstehenden Acetaldehyd Werte von höchstens 0,3 mg‰ an, während J. Hald, E. Jacobsen und V. Larsen bis zu 2,39 mg‰ angeben und H. Polet bei Mäusen überhaupt keine Erhöhung des Acetaldehydspiegels im Blut feststellen konnte. Die Werte von H. J. Wagner konnten von L. Janitzky und H. J. Dauer bestätigt werden, die durch eine ebenfalls spezifische Methode die gleichen Ergebnisse erzielten und Höchstwerte von 0,328 mg‰ angeben.

Auch die Normalwerte des Acetaldehydspiegels im Blut weichen stark voneinander ab. K. Hinsberg hat die in der Literatur genannten Werte mit 0,05 - 0,5 mg‰ angegeben. Die Acetaldehydwerte, die nach alleiniger Verabfolgung von Alkohol im Vollblut gemessen wurden, sind ebenfalls sehr

verschieden. H. J. Wagner und H. J. Dauer konnten bei Alkoholkonzentrationen von 1,5 - 2,0 ‰ keine Erhöhung von Acetaldehyd feststellen. J. Hald und E. Jacobsen geben Werte von 0,105 mg%, J. Hald, E. Jacobsen und V. Larsen bis zu 0,12 mg% an. B. Forster führte die Bestimmungen mit Plasma und Vollblut aus, wobei er im Plasma Werte bis 0,13 mg%, im Vollblut dagegen Werte von 3,0 mg% feststellte.

Die physiologischen Brenztraubensäurewerte im Blut des Menschen werden von K. Lang mit 0,4 - 0,8 mg%, im Rattenblut mit 1,0 mg% angegeben. H. J. Wagner fand im Rattenblut Werte von $1,2 \pm 0,15$ mg%, die sich auch bei Zugabe von Alkohol nicht veränderten, nach Einverleibung von Antabus bzw. bestimmten Medikamenten und Alkohol jedoch beträchtlich anstiegen und z. T. Werte bis zu 12 mg% zeigten.

VI. EIGENE UNTERSUCHUNGEN

Die Untersuchungen wurden an Tieren durchgeführt, obwohl die Klärung des klinischen Bildes im Zusammenhang mit den im Blut entstehenden Veränderungen das Hinzuziehen von Versuchspersonen wünschenswert erscheinen ließ. Es besteht aber keine genügende Sicherheit, etwaige Nebenwirkungen therapeutisch beherrschen zu können. Von den Antabuskuren sind tödliche Zwischenfälle bekannt, bei denen trotz eingehender Untersuchung, exakter Dosierung von Antabus und geringen Alkoholgaben unter plötzlichem Kreislaufversagen der Tod eintrat (H. Solms), obwohl es sich offenbar um organgesunde junge Menschen handelte. Wenn es sich bei diesen Versuchen möglicherweise auftretenden Reaktionen auch nur um Antabus-Alkohol ähnliche handeln würde, so sind diese jedoch noch nicht so weit geklärt, daß eine Beteiligung von Versuchspersonen zu verantworten gewesen wäre, so daß die dadurch bedingte Einschränkung der Aussagekraft in Kauf genommen werden muß.

Wie bereits erwähnt, wurden die Bestimmungen nach der Methode von A. Brahm-Vogelsanger und H. J. Wagner ausgeführt. Diese ist wie folgt:

"Bestimmung des Acetaldehyds im Blut bzw. Serum".

a) Reagentien. I. ADH Boehringer (wird gebrauchsfertig geliefert, Artikel Nr. 15418).

II. DPN-H. Boehringer, Artikel Nr. 15142, hiervon werden 25 mg in 2,0 cm³ Aqua bidest. gelöst.

III. Perchlorsäure: 15 cm³ 70%ige HClO₄ Merck in 250 cm³ Aqua bidest. gelöst.

IV. Pufferlösung: 19,28 g $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7$. 10 H_2O + 1,92 g Glykokoll werden in 250 cm^3 Aqua bidest. gelöst.

b) Arbeitsgang: 1 cm^3 Serum oder Blut + 4 cm^3 HClO_4 werden 5 min bei 3000 U/min zentrifugiert.

Anschließend werden etwa 6 cm^3 Pufferlösung wie bei der Alkoholbestimmung in ein geeichtes 10 cm^3 -Röhrchen gegeben.

Jetzt werden 3 cm^3 der HClO_4 -Serumlösung hinzugefügt, hierdurch entsteht im Gemisch ein pH von 6,0 - 6,2 (Überprüfung mit pH-Papier Merck). Mit der Pufferlösung wird bis fast zur Marke aufgefüllt und umgeschüttelt, so daß bei Zugabe von 0,1 cm^3 DPN-H das Volumen von 10 cm^3 gegeben ist.

Es wird sofort die Gesamtlösung oder ein Teil der Lösung - entsprechend der benutzten Cuvette bei der Alkoholbestimmung - photometrisch gemessen bzw. auf Null kompensiert.

Die Extinktionsmessung erfolgt im ultravioletten Bereich bei 366 $\text{m}\mu$, Schichtdicke der Cuvette = 10 mm. Alsdann wird 0,02 cm^3 ADH hinzugefügt und die Extinktion bzw. die Extinktionsdifferenz nach 4 min abgelesen.

Bei jeder Meßreihe ist ein Leerwert mitzubestimmen, der von den Messungen abzuziehen ist.

Die Reaktion verläuft am besten bei 20-22° C. Um Acetaldehydverlust zu vermeiden, ist das Material bis unmittelbar zum Ansatz im Kühlschrank aufzubewahren."

Die Bestimmung der Brenztraubensäure geschieht ebenfalls nach der modifizierten enzymatischen Methode A. Brahm-Vogelsanger und H. J. Wagner. Das Prinzip ist das gleiche wie bei der Acetaldehydbestimmung, nur wird statt der Alkoholhydrogenase (ADH) Milchsäurehydrogenase (MDH) hinzugegeben.

1) Medikamente und Dosierungen

Die Versuche wurden mit "Thomapyrin" (Acid. acetylsalicylicum, Phenazetin, Coffein), "Eumed" (Coffein, Phenazetin, Aspirin, Pyramidon), "Saron" (Phenyl dimethyl-isopropylpyrazolon, Phenazetin, Coffein) und "Cibalgin" (Dial, Pyramidon) durchgeführt. Diese Präparate wurden aus einer Zusammenstellung von G. Kuschinsky ausgewählt (antineuralgische Mischpräparate mit und ohne Barbiturate). Bei der Fülle der von den pharmazeutischen Firmen hergestellten Mischpräparate schien es zweckmäßig,

einesteils die häufigsten und anderenteils Medikamente auszuwählen, die in der Zusammensetzung ihrer Grundsubstanzen Abweichungen erkennen ließen. Bei der Dosierung wurde von der Tageshöchstdosis für den Menschen ausgegangen, die 6 Tabletten des betreffenden Medikaments in 3 Einzeldosen (ED) betragen soll. Es ist selbstverständlich, daß hierbei an eine exakte Übertragung der Dosierungsverhältnisse vom Menschen auf die Ratte nicht zu denken ist. Die Zugrundelegung der menschlichen Tageshöchstdosis erwies sich aber als die beste Lösung, nachdem in der pharmakologischen Literatur (u.a. A. Hefftersches Handbuch, F. Hauschild, E. Poulsson, K. O. Möller) keine verwendbaren Angaben für ein exaktes Übertragungsverhältnis zu finden waren. Auf ein exaktes Übertragungsverhältnis der Dosierung auf das Tierexperiment kommt es bei der hier gewählten Fragestellung aber auch nicht an, nachdem aus früheren Arbeiten bekannt ist, daß die Antabus-Alkohol-Reaktion nicht von der quantitativen Zufuhr abhängig ist. Zur Erreichung der notwendigen Dosis wurden die Reinsubstanzen verwendet. Die ED von 2 Tabletten entspricht einer Gesamtmenge von 14,3 mg/kg Thomapyrin und Eumed und 12,3 mg/kg Saridon. Diese Mengen wurden in je 7,5 ml Aqua dest. gelöst, so daß jede Ratte als ED 1,5 ml der gelösten Substanz erhielt. Die Fütterung erfolgte mit der Schlundsonde. Cibalgin wurde i.m. gespritzt. Es fanden die fertigen Ampullen Verwendung, die mit Aqua dest. soweit verdünnt wurden, daß als ED für die Ratte 1 ml gegeben werden konnte. Der Alkohol wurde ebenfalls mit der Schlundsonde verabreicht, und zwar in einer Dosierung von 1,5 g/kg als 30%ige Lösung, was einer Menge von 1 ml je Ratte entspricht. Die Alkoholwerte, die dabei erzielt wurden, liegen zwischen 1 und 1,5 ‰.

Für Thomapyrin und Eumed wurde anschließend außerdem noch eine Dosierung von 50 mg/kg gewählt, was einer ED von 7 Tabletten pro 70 kg entspricht. Da die Substanzmenge von 50 mg/kg in 7,5 ml Wasser nicht vollkommen löslich ist und die Flüssigkeitsmenge (pro ED 1,5 ml) wegen des geringen Fassungsvermögens des Rattenmagens nicht gesteigert werden konnte, wurde eine Aufschwemmung hergestellt und in Vorversuchen festgestellt, daß etwa 20% der ungelösten Substanz in der zum Füttern verwandten Schlundsonde hängenbleibt und verlorengeht. Um eine Dosierung von 50 mg/kg zu gewährleisten, wurden 20% mehr Substanz genommen, d.h. die Aufschwemmung wurde auf 60 mg/kg zubereitet (siehe Tabelle 1).

Medikament	Zusammensetzung	Tagesdosis mg/kg	Einzel-dosis mg/kg
Thomapyrin	Coffein	4,26	1,42
	Phenazetin	17,16	5,72
	Acetylsalicylsäure	21,42	7,14
		42,84	14,28
Thomapyrin	Coffein	15,00	5,00
	Phenazetin	60,00	20,00
	Acetylsalicylsäure	75,00	25,00
		150,00	50,00
Eumed	Coffein	4,26	1,42
	Phenazetin	12,84	4,28
	Aminophenazon	12,84	4,28
	Phenazon	12,84	4,28
		42,78	14,26
Eumed	Coffein	15,00	5,00
	Phenazetin	45,00	15,00
	Aminophenazon	45,00	15,00
	Phenazon	45,00	15,00
		150,00	50,00
Saridon	Coffein	2,58	0,86
	Phenazetin	21,42	7,14
	Phenyl-dimethyl-isopropyl- pyrazolon	12,84	4,28
		36,84	12,28
Cibalgin	Aminophenazon	19,95	6,65
	Diallylbarbitursäure	2,85	0,95
		22,80	7,60
		0,087 ml	0,029 ml

Tabelle 1

2) Versuchsanordnung

Die Versuche wurden an 165 männlichen und weiblichen Albinoratten eines Inzuchtstammes mit einem Körpergewicht von ca. 200 g durchgeführt. Die Tiere wurden in Gruppen zu je 20 eingeteilt. Um festzustellen, ob die Medikamente allein ohne nachfolgende Alkoholgaben schon eine Erhöhung des Acetaldehyd- und Brenztraubensäurespiegels bewirken, bekam die Hälfte der Tiere (jeweils 10) nur das Medikament, während die andere Hälfte das Medikament und Alkohol erhielt.

1. 2 Tage lang dreimalige ED von 14,3 mg/kg Thomapyrin im Abstand von 4 Stunden. Am dritten Tage zweimalige ED von 14,3 mg/kg Thomapyrin im Abstand von 6 Stunden.
2. 2 Tage lang dreimalige ED von 14,3 mg/kg Thomapyrin im Abstand von 4 Stunden. Am dritten Tage zweimalige ED von 14,3 mg/kg Thomapyrin im Abstand von 6 Stunden. 1 Stunde nach der letzten Thomapyringabe 1,5 g/kg Alkohol als 30%ige Lösung.
3. 2 Tage lang dreimalige ED von 50 mg/kg Thomapyrin im Abstand von 4 Stunden. Am dritten Tage zweimalige ED von 50 mg/kg Thomapyrin im Abstand von 6 Stunden.
4. 2 Tage lang dreimalige ED von 50 mg/kg Thomapyrin im Abstand von 4 Stunden. Am dritten Tage zweimalige ED von 50 mg/kg Thomapyrin im Abstand von 6 Stunden. 1 Stunde nach der letzten Thomapyringabe 1,5 g/kg Alkohol als 30%ige Lösung.
5. 2 Tage lang dreimalige ED von 14,3 mg/kg Eumed im Abstand von 4 Stunden. Am dritten Tage zweimalige ED von 14,3 mg/kg Eumed im Abstand von 6 Stunden.
6. 2 Tage lang dreimalige ED von 14,3 mg/kg Eumed im Abstand von 4 Stunden. Am dritten Tage zweimalige ED von 14,3 mg/kg Eumed im Abstand von 6 Stunden. 1 Stunde nach der letzten Eumedgabe 1,5 g/kg Alkohol als 30%ige Lösung.
7. 2 Tage lang dreimalige ED von 50 mg/kg Eumed im Abstand von 4 Stunden. Am dritten Tage zweimalige ED von 50 mg/kg Eumed im Abstand von 6 Stunden.
8. 2 Tage lang dreimalige ED von 50 mg/kg Eumed im Abstand von 4 Stunden. Am dritten Tage zweimalige ED von 50 mg/kg Eumed im Abstand von 6 Stunden. 1 Stunde nach der letzten Eumedgabe 1,5 g/kg Alkohol als 30%ige Lösung.
9. 2 Tage lang dreimalige ED von 12,3 mg/kg Saridon im Abstand von 4 Stunden. Am dritten Tage zweimalige ED von 12,3 mg/kg Saridon im Abstand von 6 Stunden.

10. 2 Tage lang dreimalige ED von 12,3 mg/kg Saridon im Abstand von 4 Stunden. Am dritten Tage zweimalige ED von 12,3 mg/kg Saridon im Abstand von 6 Stunden. 1 Stunde nach der letzten Saridongabe 1,5 g/kg Alkohol als 30%ige Lösung.
11. 2 Tage lang dreimalige ED von 0,029 ml/kg der handelsüblichen Cibalgilnösung. Am dritten Tage zweimalige ED von 0,029 ml/kg der handelsüblichen Cibalgilnösung.
12. 2 Tage lang dreimalige ED von 0,029 ml/kg der handelsüblichen Cibalgilnösung. Am dritten Tage zweimalige ED von 0,029 ml/kg der handelsüblichen Cibalgilnösung. 1 Stunde nach der letzten Cibalgilnspritze 1,5 g/kg Alkohol als 30%ige Lösung (siehe Tabelle 2).

Zur Verlängerung der Gerinnungszeit des Blutes erhielten alle Tiere 1/2 Stunde vor Beendigung der Versuche je 5 mg Vetrenpulver in 0,2 ml Wasser i.m. gespritzt. In allen Versuchen erfolgte die Tötung der Tiere 1/2 Stunde nach Alkoholgabe, bei den Tieren, die keinen Alkohol erhalten hatten, 1 1/2 Stunden nach der letzten Medikamentgabe.

Die Tiere wurden durch Nackenschlag betäubt, die Halsgefäße durch Scherenschlag eröffnet und das daraus ausfließende Blut in den dafür bestimmten Röhrchen aufgefangen. Die Röhrchen wurden wegen des niedrigen Siedepunkts des Acetaldehyds sofort in den Kühlschrank gebracht, wo sie bis zum Ansatz für die Bestimmung, die am nächsten Tag erfolgte, aufbewahrt wurden. Zur Ermittlung der Acetaldehyd- und Brenztraubensäurewerte wurde das Serum verwandt.

VII. ERGEBNISSE

In Vorversuchen wurden einige Tiere den gleichen Bedingungen ausgesetzt wie die mit Medikamenten und mit Medikamenten und Alkohol behandelten, d.h. sie wurden 2 Tage lang in den gleichen Räumen mit Brot und Wasser gefüttert und am 3. Tage getötet. Im Serum der so behandelten Tiere konnten in Übereinstimmung mit H. J. Wagner und H. J. Dauer keine meßbaren Acetaldehydwerte festgestellt werden. Die Brenztraubensäurewerte lagen innerhalb der Norm. Bei Tieren, die den gleichen Bedingungen unterlagen, die aber 1/2 Stunde vor der Tötung 1,5 mg/kg Alkohol als 30%ige Lösung erhalten hatten, konnten keine anderen Ergebnisse erzielt werden.

Nach Zufuhr der einzelnen Medikamente auch ohne Alkoholgabe wurde ein

Medikament	Tag	ED mg/kg	ED mg/kg	ED mg/kg	Alkohol g/kg 30%ige Lösung
Thomapyrin	1.	14,3	14,3	14,3	
	2.	14,3	14,3	14,3	
	3.	14,3	14,3		1,5
Thomapyrin	1.	50,0	50,0	50,0	
	2.	50,0	50,0	50,0	
	3.	50,0	50,0	50,0	1,5
Eumed	1.	14,3	14,3	14,3	
	2.	14,3	14,3	14,3	
	3.	14,3	14,3		1,5
Eumed	1.	50,0	50,0	50,0	
	2.	50,0	50,0	50,0	
	3.	50,0	50,0		1,5
Saridon	1.	12,3	12,3	12,3	
	2.	12,3	12,3	12,3	
	3.	12,3	12,3		1,5
Cibalgin	1.	7,6	7,6	7,6	
	2.	7,6	7,6	7,6	
	3.	7,6	7,6		1,5

Tabelle 2

zunehmend schläfriges und apathisches Verhalten der Tiere beobachtet. Nach Alkoholgabe zeigte sich eine leichte Belebung der Motorik, die aber so geringfügig war, daß sich daraus keinerlei Schlüsse ziehen lassen.

Nach dreitägiger Gabe von Thomapyrin, Eumed, Saridon und Cibalgin mit und ohne nachfolgender Alkoholzufuhr konnten folgende Acetaldehyd- und Brenztraubensäuremengen im Serum gemessen werden:

Thomapyrin (14,3 mg/kg)

	mit Alkohol		ohne Alkohol	
	Acetaldehyd	BTS	Acetaldehyd	BTS
	0,11 mg%	1,00 mg%	0,11 mg%	0,85 mg%
	0,13 mg%	neg.	0,13 mg%	2,10 mg%
	0,24 mg%	0,10 mg%	0,22 mg%	1,20 mg%
	0,13 mg%	1,40 mg%	0,15 mg%	0,11 mg%
	0,25 mg%	neg.	0,13 mg%	1,00 mg%
	neg.	0,50 mg%	0,11 mg%	1,30 mg%
	0,25 mg%	0,40 mg%	0,13 mg%	2,60 mg%
	0,25 mg%	2,30 mg%	0,02 mg%	1,00 mg%
	0,24 mg%	0,75 mg%	0,24 mg%	1,10 mg%
	<u>neg.</u>	<u>0,10 mg%</u>	<u>0,13 mg%</u>	<u>1,10 mg%</u>
Mittelwert:	0,16 mg%	0,70 mg%	0,14 mg%	1,20 mg%
	<u>+ 0,13</u>	<u>+ 0,86</u>	<u>+ 0,08</u>	<u>+ 0,90</u>

Thomapyrin (50 mg/kg)

	mit Alkohol		ohne Alkohol	
	Acetaldehyd	BTS	Acetaldehyd	BTS
	0,20 mg%	1,20 mg%	0,11 mg%	1,45 mg%
	0,22 mg%	1,10 mg%	0,11 mg%	2,70 mg%
	0,24 mg%	1,30 mg%	0,11 mg%	2,20 mg%
	0,22 mg%	0,50 mg%	0,11 mg%	1,00 mg%
	0,13 mg%	1,60 mg%	0,11 mg%	1,50 mg%
	0,24 mg%	1,40 mg%	0,12 mg%	0,80 mg%
	0,11 mg%	1,00 mg%	0,22 mg%	2,40 mg%
	0,20 mg%	2,70 mg%	0,11 mg%	1,40 mg%
	0,11 mg%	0,80 mg%	neg.	1,95 mg%
	<u>0,05 mg%</u>	<u>1,10 mg%</u>	<u>neg.</u>	<u>1,50 mg%</u>
Mittelwert:	0,17 mg%	1,30 mg%	0,10 mg%	1,70 mg%
	<u>+ 0,09</u>	<u>+ 0,78</u>	<u>+ 0,08</u>	<u>+ 0,78</u>

Eumed (14,3 mg/kg)

	mit Alkohol		ohne Alkohol	
	Acetaldehyd	BTS	Acetaldehyd	BTS
	0,20 mg%	0,10 mg%	0,05 mg%	2,10 mg%
	neg.	0,80 mg%	0,12 mg%	1,40 mg%
	0,24 mg%	1,55 mg%	neg.	1,00 mg%
	neg.	0,55 mg%	neg.	1,00 mg%
	neg.	1,40 mg%	neg.	0,50 mg%
	neg.	1,10 mg%	neg.	1,10 mg%
	0,05 mg%	1,55 mg%	0,11 mg%	0,80 mg%
	0,13 mg%	1,55 mg%	0,05 mg%	0,70 mg%
	0,25 mg%	0,65 mg%	neg.	1,10 mg%
	<u>0,12 mg%</u>	<u>0,55 mg%</u>	<u>0,05 mg%</u>	<u>1,00 mg%</u>
Mittelwert:	0,10 mg%	1,00 mg%	0,04 mg%	1,10 mg%
	<u>+ 0,12</u>	<u>+ 0,70</u>	<u>+ 0,07</u>	<u>+ 0,61</u>

Eumed (50 mg/kg)

	mit Alkohol		ohne Alkohol	
	Acetaldehyd	BTS	Acetaldehyd	BTS
	0,11 mg%	1,10 mg%	0,15 mg%	2,60 mg%
	0,20 mg%	1,40 mg%	neg.	1,75 mg%
	0,13 mg%	1,50 mg%	neg.	1,70 mg%
	0,13 mg%	1,10 mg%	neg.	1,80 mg%
	0,12 mg%	0,60 mg%	0,13 mg%	1,50 mg%
	0,05 mg%	1,60 mg%	0,02 mg%	1,30 mg%
	0,24 mg%	1,30 mg%	neg.	1,80 mg%
	0,20 mg%	2,20 mg%	0,13 mg%	1,80 mg%
	0,05 mg%	1,60 mg%	0,13 mg%	2,20 mg%
	<u>0,25 mg%</u>	<u>1,45 mg%</u>	<u>0,30 mg%</u>	<u>1,95 mg%</u>
Mittelwert:	0,15 mg%	1,40 mg%	0,09 mg%	1,80 mg%
	<u>+ 0,09</u>	<u>+ 0,50</u>	<u>+ 0,13</u>	<u>+ 0,45</u>

Saridon (12,3 mg/kg)

mit Alkohol		ohne Alkohol	
Acetaldehyd	BTS	Acetaldehyd	BTS
neg.	0,70 mg%	neg.	0,55 mg%
0,11 mg%	0,75 mg%	neg.	1,90 mg%
0,02 mg%	1,00 mg%	neg.	0,80 mg%
neg.	1,40 mg%	0,05 mg%	0,80 mg%
neg.	0,55 mg%	neg.	1,00 mg%
neg.	1,30 mg%	neg.	1,30 mg%
0,15 mg%	0,65 mg%	neg.	0,80 mg%
0,13 mg%	0,80 mg%	neg.	1,45 mg%
0,02 mg%	1,90 mg%	0,11 mg%	1,40 mg%
<u>0,12 mg%</u>	<u>0,40 mg%</u>	<u>0,12 mg%</u>	<u>1,40 mg%</u>
Mittelwert:	0,06 mg%	0,03 mg%	1,10 mg%
	<u>+ 0,08</u>	<u>+ 0,07</u>	<u>+ 0,53</u>

Cibalgina (0,029 ml zu 1 ml Aqua dest.)

mit Alkohol		ohne Alkohol	
Acetaldehyd	BTS	Acetaldehyd	BTS
neg.	1,85 mg%	neg.	0,30 mg%
0,20 mg%	1,10 mg%	0,30 mg%	0,75 mg%
0,05 mg%	0,80 mg%	0,20 mg%	1,10 mg%
neg.	0,60 mg%	0,20 mg%	1,45 mg%
neg.	1,10 mg%	neg.	0,65 mg%
0,20 mg%	1,00 mg%	0,05 mg%	0,50 mg%
0,20 mg%	0,85 mg%	neg.	2,30 mg%
0,20 mg%	0,85 mg%	0,24 mg%	0,65 mg%
0,05 mg%	1,30 mg%	0,02 mg%	1,00 mg%
<u>0,25 mg%</u>	<u>0,60 mg%</u>	<u>0,05 mg%</u>	<u>1,60 mg%</u>
Mittelwert:	0,12 mg%	0,11 mg%	1,00 mg%
	<u>+ 0,13</u>	<u>+ 0,15</u>	<u>+ 0,78</u>

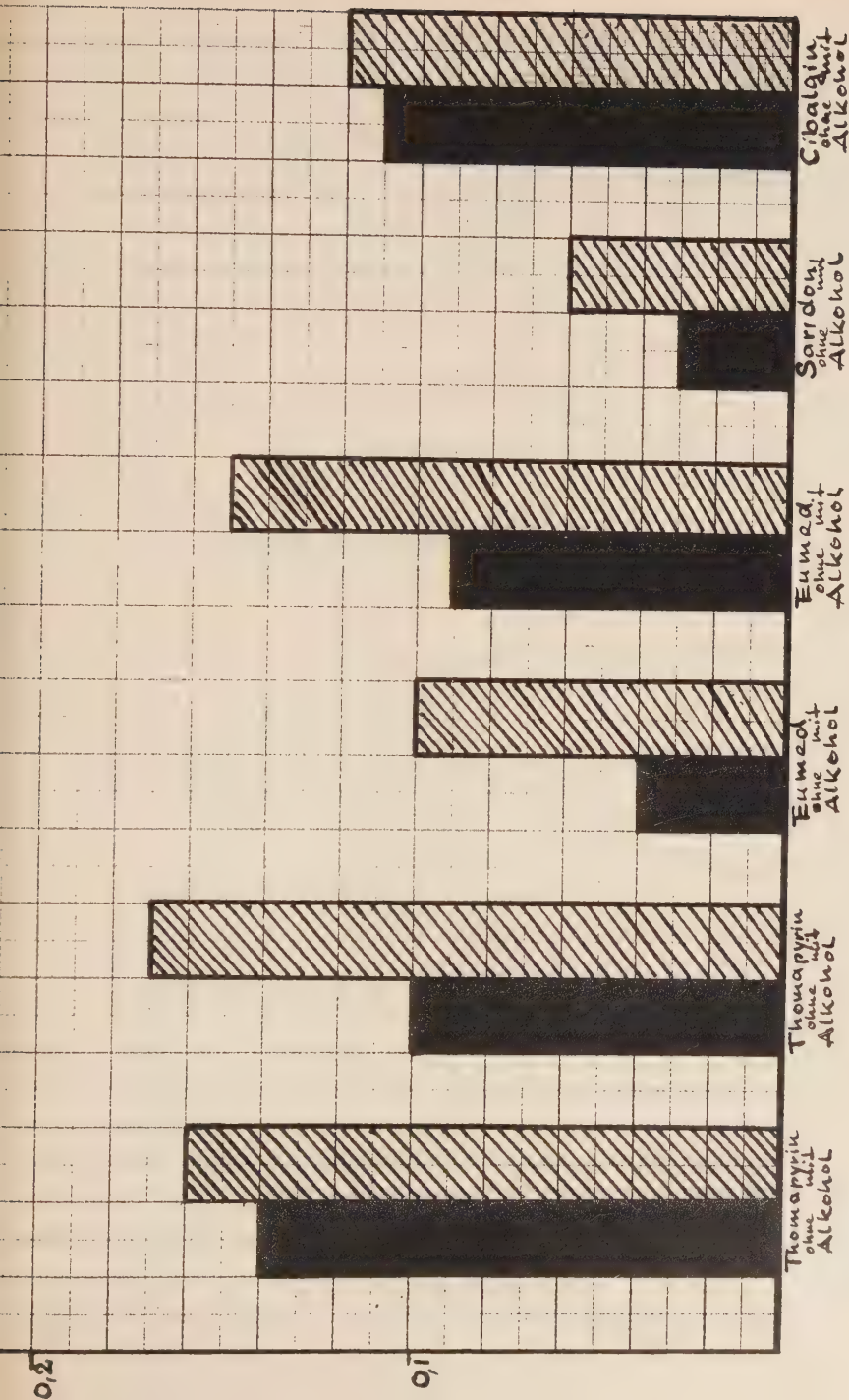
VIII. DISKUSSION

Es wurde der Einfluß von analgetischen Mischpräparaten auf den Alkoholstoffwechsel untersucht, indem der Acetaldehyd- und Brenztraubensäurespiegel des Blutes nach Medikamentendosen allein sowie nach zusätzlicher Alkoholgabe mit Hilfe der enzymatischen Bestimmungsmethode von A. Brahm - Vogel - sanger und H. J. Wagner bestimmt wurde.

An unbehandelten Tieren konnte kein Acetaldehyd nachgewiesen werden, obgleich die Empfindlichkeit der enzymatischen Bestimmungsmethode groß genug ist, um Acetaldehydwerte zwischen 0,05 und 0,1 mg% noch nachzuweisen. Die Brenztraubensäurewerte dieser Tiere lagen im Bereich der Norm, die von K. Lang für Ratten mit 1,0 mg% angegeben wird. Als Höchstwerte bei behandelten Tieren wurden für Acetaldehyd Werte von 0,3 mg% gemessen, was mit den von H. J. Wagner und H. J. Dauer erhaltenen übereinstimmt, die ebenfalls nach enzymatischen Bestimmungsmethoden gearbeitet haben. Die in der Literatur angegebenen Werte (u.a. J. Hald, E. Jacob - sen und V. Larsen) von über 2,0 mg% konnten nicht bestätigt werden. Sowohl bei den nur mit Medikamenten als auch bei den mit Medikamenten und Alkohol behandelten Tieren fand sich zum großen Teil eine Erhöhung des Acetaldehydspiegels, wobei folgende Mittelwerte erzielt wurden:

Medikament	Acetaldehyd mg%	
	ohne Alkohol	mit Alkohol
Thomapyrin	0,14 $\pm$ 0,08	0,16 $\pm$ 0,13
Thomapyrin	0,10 $\pm$ 0,08	0,17 $\pm$ 0,09
Eumed	0,04 $\pm$ 0,07	0,10 $\pm$ 0,12
Eumed	0,09 $\pm$ 0,13	0,15 $\pm$ 0,09
Saridon	0,03 $\pm$ 0,07	0,06 $\pm$ 0,08
Cibalgin	0,11 $\pm$ 0,15	0,12 $\pm$ 0,13

Zur besseren Übersicht soll die folgende graphische Darstellung dienen.



Acetaldehyd in mg%

Obwohl die Mittelwerte bei den mit den betreffenden Medikamenten und Alkohol behandelten Tieren etwas höher liegen als bei den nur mit Medikamenten behandelten, ist dieser Unterschied doch nicht groß genug, um als signifikant bezeichnet werden zu können. In der hier gewählten Dosierung bewirken die analgetischen Mischpräparate allein schon eine Erhöhung des Acetaldehydspiegels. Durch die nachfolgenden Alkoholgaben kommt es zu einer weiteren allerdings nicht signifikanten Erhöhung. Auch durch die höheren Dosierungen konnte kein anderes Ergebnis erzielt werden, was nach den früheren Arbeiten von J. Hald, E. Jacobsen und V. Larsen auch nicht zu erwarten war.

Sowohl bei den nur mit dem Medikament behandelten als auch bei den mit Medikament und Alkohol behandelten Tieren wurden mit Thomapyrin die höchsten Werte erzielt.

Thomapyrin ist das einzige hier untersuchte Präparat, das Acetylsalicylsäure enthält. Es besteht die Möglichkeit, daß Acetylsalicylsäure eine stärkere Erhöhung des Acetaldehydspiegels bewirkt als die anderen Reinsubstanzen. Ein Vergleich läßt sich nicht anstellen, da mit Acetylsalicylsäure noch keine Untersuchungen angestellt wurden.

Eine Erhöhung des Brenztraubensäurespiegels fand sich nur bei einem kleinen Teil der Tiere. Die Mehrzahl der gemessenen Werte lag noch im Bereich des Normalen. Als Höchstwerte wurden 2,7 mg% bestimmt. Die von H. J. Wagner angegebenen Höchstwerte von 12 mg% wurden bei Verwendung der vorgenannten Präparate nicht erreicht. Es muß vermutet werden, daß die Erhöhung des Brenztraubensäurespiegels in gewissem Umfang abhängig ist von der Dosierung des Medikaments; denn die Dosierung von H. J. Wagner ist wesentlich höher als die bei diesen Versuchen gewählte.

Auch die von J. Hiller und E. Strauß angewandte Konzentration von 50 mg% Butazolidin und Amidopyrin und 75 mg% Irgapyrin, mit der sie an Leberhomogenaten eine deutliche Hemmung der Cocarboxylase feststellen konnten, liegt sehr viel höher.

Es scheint, daß die Aldehyddehydrase gegenüber Antabus-Alkohol ähnlichen Reaktionen am empfindlichsten ist, so daß schon verhältnismäßig niedrige Dosierungen ausreichen, um eine so weitgehende Hemmung des Acetaldehydabbaus zu bewirken, daß eine Erhöhung der Dosis keine Änderung mehr hervorruft, während die anderen Fermentsysteme, zumindest die Cocarboxylase, stabiler sind und erst bei höheren Dosierungen in die Reaktion mit einbezogen werden. Auch wenn diese am Tier gewonnenen Ergebnisse nicht ohne weite-

res auf den Menschen zu übertragen sind, so läßt sich doch so viel sagen, daß bereits durch die hier gewählte niedrige Dosierung eine Steigerung des Acetaldehydspiegels zu erzielen war. Es muß daher auch in der Praxis beim Menschen nach Zufuhr von Thomapyrin, Eumed, Saridon und Cibalgin mit nachfolgendem Alkoholgenuß mit Antabus-Alkohol ähnlichen Nebenwirkungen gerechnet werden, wie dies auch aus den klinischen Beobachtungen von F. Lickint u.a. hervorgeht, so daß trotz des hohen Wertes, den diese Präparate als schmerzlinderndes Mittel haben, vor ihnen im Zusammenhang mit Alkohol gewarnt werden muß. Es scheint aber nicht die Regelreaktion zu sein, so daß die Frage auftritt, inwieweit individuelle Unterschiede in den einzelnen Fermentsystemen und deren Stabilität gegenüber medikamentösen Einflüssen und Alkohol eine Rolle spielen.

Aber auch wenn die Antabus-Alkohol ähnlichen Reaktionen nicht in jedem Falle auftreten, muß die Tatsache, daß sie auftreten können, genügen, um besonders Kraftfahrer im Interesse der allgemeinen Verkehrssicherheit davor zu warnen, auch nur geringe Alkoholmengen zu genießen, wenn vorher eines der hier untersuchten oder ähnliche Präparate eingenommen wurden.

IX. ZUSAMMENFASSUNG

Die Acetaldehyd- und Brenztraubensäurewerte im Blutserum von Ratten wurden durch eine enzymatische Bestimmungsmethode ermittelt. Es kam zu folgenden Ergebnissen:

1. Im Blutserum von unbehandelten oder nur mit Alkohol behandelten Ratten konnten keine Acetaldehydwerte bestimmt werden. Die Brenztraubensäurewerte lagen im Bereich der Norm.
2. Im Blutserum von Ratten, die mit Thomapyrin, Eumed, Saridon und Cibalgin behandelt waren, ergaben sich Acetaldehydwerte bis höchstens 0,3 mg%, der Brenztraubensäurespiegel stieg niemals über 2,7 mg% an.
3. Im Blutserum von Ratten, die mit Thomapyrin, Eumed, Saridon und Cibalgin und Alkohol behandelt waren, ergaben sich Acetaldehydwerte bis höchstens 0,25 mg%, der Brenztraubensäurespiegel stieg niemals über 2,7 mg% an.

Daraus wird gefolgert, daß trotz des relativ niedrigen Brenztraubensäurespiegels auch bei diesen und ähnlichen Medikamenten und Alkohol mit dem Auftreten Antabus-Alkohol ähnlicher Reaktionen gerechnet werden muß, so daß der Kraftfahrer im Interesse der Verkehrssicherheit nach Einnahme dieser Medikamente vor Alkoholgenuß gewarnt werden muß.

X. LITERATURVERZEICHNIS

1. Arnold, W. Chemie und Physiologie des Alkoholstoffwechsels.
Dtsch. Gesd. we. 9, 1401 f. (1954)
2. Asmussen, E., J. Hald The Pharmacological Action of Acetaldehyde on
u. V. Larsen the Human Organism.
Acta pharmac. tox., K'hvn., 4, 311-320 (1948)
3. Bässler, K. H. u. Zur Wirkung von Butazolidin im Intermediärstoff-
K. Lang wechsel.
Arch. exper. Path. Pharmak., Leipzig, 229,
568-579 (1956)
4. Brahm-Vogelsanger, A. Modifizierte enzymatische Bestimmung von Acet-
u. H. J. Wagner aldehyd im Blutserum (unter Verwendung von ADH
u. DPN-H. Boehringer).
Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. 46, 66-69 (1957)
5. Burbridge, Th. N., A Simple Spectrophotometric Method for the De-
Ch. H. Hine u. termination of Acetaldehyde in Blood.
A. F. Schick J. Laborat. Clin. Med. St. Louis, 35, 983-987 (1950)
6. Christensen, J. A. Mechanism of the Action of TETD in Alcoholism.
Iron as Antidote for the TETD- Alcohol-Reaction.
Quart. J. Alcohol, 12, 32 (1951)
7. Dardin, P. und Pharmacological Studies with Antabuse.
Mitarbeiter Amer. J. Psychiatr. 108, 701 (1952)
8. Dauer, H. J. Über die Veränderung des Acetaldehydspiegels im
Blut bei der Antabus- Alkohol-Reaktion.
Med. Inaug. Diss. Bonn 1958
9. Eldjarn, L. The Metabolism of Tetraethylthiuramdisulphide
(Antabuse, Aversan) in Man by means of Radio-
active Sulphur.
Scand. J. Clin. Laborat. Invest. 2, 202 (1950)
10. Exter, B. Über die Wirkung von Phenylbutazon auf den Tri-
carbonsäurecyclus und andere Fermentsysteme.
Experientia, Basel, 8, 294 (1956)

11. Forster, B. Die Veränderungen des Acetaldehydspiegels im Blut nach Alkoholaufnahme.
Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. 45, 221 (1956)
12. Graham, D. J. Pharmac. Pharmacol. 3, 160 (1951)
zitiert nach K. Lang:
Der intermediäre Stoffwechsel, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1952, S.135 f.
13. Haas, H. G. Schmerzmittelmißbrauch.
Schweiz. med. Wschr. 86, 401-407 (1956)
14. Hald, J. und E. Jacobsen The Formation of Acetaldehyde in the Organism after Ingestion of Antabuse (Tetraethylthiuram-disulphide).
Acta pharmac. toc., K'hvn, 4, 305-310 (1948)
15. Hald, J., E. Jacobsen und V. Larsen Formation of Acetaldehyde in the Organism in Relation to Dosage of Antabuse (Tetraethylthiuram-disulphide) and to Alcohol-concentration in Blood.
Acta pharmac. tox., K'hvn., 5, 179-188 (1949)
16. Handowsky, H. Au sujet des propriétés biologiques et pharmacodynamique des l'acétaldéhyde. -
Au sujet de l'effet de l'acétaldéhyde sur la rhythmicité et le tonus des muscles non volontaires.
Comp. rend. soc. biol. Paris, 117, 238 (1934) und 123, 1242 (1936)
17. Hauschild, F. Pharmakologie u. Grundlagen der Toxikologie.
Leipzig 1958, S. 849 f. u. S. 855-860
18. Hefter, A. Handbuch der experimentellen Pharmakologie.
hrsg. von A. Hefter, Berlin 1923, Bd. I
19. Hiller, J. und E. Strauß Zur Frage der Stoffwechselwirksamkeit von Pyrazolonderivaten.
Medizinische, Stuttgart, 17, 613-615 (1954)
20. Hinsberg, K. Im Handbuch der physiologischen Chemie, hrsg. v. Flaschenträger u. Lehnartz, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1954, Bd. II/1a, S. 572
zitiert nach H. J. Wagner: (vgl. Literaturverzeichnis Nr. 48)

21. Holzer, H. Zusammenhang zwischen Wachstum und anaerober Gärung.
Biochem. Zschr. 326, 401 (1955)
22. Jacobsen, E. Die Behandlung von Alkoholismus mit Antabus.
Dtsch.med. Wschr. 19, 646-648 (1950)
23. Janitzky, L. Der Acetaldehydspiegel im Blut nach Antabus und Alkoholgabe.
Vortrag auf dem Kongreß für gerichtl. u. soz. Med.
Zürich 1958
24. Kjelgaard, N. O. Inhibition of Aldehyde-Oxydase from Liver by Tetraethylthiuramdisulphide (Antabuse).
Acta pharmac. tox., K'hvn., 5, 397-403 (1949)
25. Koelsch, F. Über neuartige gewerbliche Erkrankungen in Kalkstickstoffbetrieben.
Münch.med. Wschr. 61, 1869 (1914)
26. Kopman, E. und
 F. W. Hughes Potentiating Effect of Alcohol on Tranquilizers and other Central Depressants.
Arch. Gerrer. Psychiatr. 1, 7-11 (1959)
27. Kuschinsky, G. Taschenbuch der modernen Arzneibehandlung.
2. Auflage, Stuttgart, 1958, S.302 f.
28. Lang, K. Der intermediäre Stoffwechsel.
Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1952, S.55 u. S.133
29. Larsen, V. The Effect on Experimental Animals of Antabuse (Tetraethylthiuramdisulphide) in Combination with Alcohol.
Acta pharmac. tox., K'hvn., 4, 321-332 (1948)
30. Läubli, E. Antabusähnliche Wirkung von Irgapyrin.
Schweiz.med. Wschr. 84, 1281 (1954)
31. Lecoq, R. Comp.rend.soc.biol.Paris, 145, 1603-1606 (1951);
zitiert nach H. Staub: Der Einfluß von Äthylalkohol auf den Sauerstoffverbrauch weißer Mäuse vor und nach Behandlung mit Thiuramdisulfid-Derivaten.
Helvet.physiol.pharmacol. Acta, 13, 141-155 (1955)

32. Lickint, F. Über die Auslösung abnormer Alkohol-Reaktionen durch Medikamente.
Suchtgefahren, Beiträge aus Fürsorge u.Forschung, 4, 1-9 (1956)
33. Lubin, M. und The Metabolism of Acetaldehyde.
W. W. Westerfield J. Biol. Chem., Baltimore, 161, 503 (1949)
34. Möller, K. O. Lehrbuch der Pharmakologie.
2. Auflage, Basel, 1953, S.472-483
35. Neumann, H. Psychotische Zustände bei einem Alkoholiker als Folge alleiniger Antabus-Medikation.
Nervenarzt, Berlin, 28, 222 (1957)
36. Notz-Schwarz, J. Über den Verlauf der Blutalkoholkurven bei Verabreichung von Coffein.
Med. Inaug. Diss., Gießen, 1938
37. Peter, H. Alkohol und Sedativa.
Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. 31, 113 (1939)
38. Polet, H. Influence of Disulphiram (Antabuse, TETD) on the Metabolism of Radioactive $\text{CH}_3\text{C}^{14}\text{H}_2\text{OH}$ and Acetaldehyde in Mice.
Arch. Internat. pharmacodyn. therap. 1, 109-111 (1956)
39. Poulsson, E. Lehrbuch der Pharmakologie von Liljestrand.
16. Auflage, Leipzig, 1949, S. 227-238 und S. 282-284
40. Ritzel, F. Unveröffentlichte Mitteilung der C.F. Boehringer und Söhne, Biochem. Abtlg., Mannheim.
zitiert nach H. J. Wagner (vgl. Literaturverzeichnis Nr. 48)
41. Schmitz, O. und Die spectrophotometrische Bestimmung des Äthylalkohols als Acetaldehyd-Thiosemicarbazon in Körperflüssigkeiten.
R. Manz Klin. Wschr. 33, 82-85 (1955)

42. Schweingruber, R. Probleme der chronischen Vergiftung mit kombinierten Phenazetinpräparaten.
Schweiz.med. Wschr. 85, 1162-1166 (1955)
43. Seifert, P. Alkohol im Stoffwechsel.
Ärztl. Wschr. 8, 986-988 (1953)
44. Solms, H. Synopsis der Zwischenfälle und ihre Verhütung bei der Antabusbehandlung des chronischen Alkoholismus.
Schweiz.med. Wschr. 81, 343 (1951)
45. Stotz, E. A Colorimetric Determination of Acetaldehyde in Blood.
J. Biol. Chem., Baltimore, 148, 585-591 (1943)
46. Stuhlfauth, K. Über den Verbrennungstoffwechsel des Alkohols.
Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. 42, 555-566 (1954)
47. Walter, U. Über die Beeinflußbarkeit des Alkoholgehalts im Blut durch Arzneimittel.
Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. 30, 243-256 (1938)
48. Wagner, H. J. Einfluß von Medikamenten auf den Acetaldehydspiegel im Blut nach Alkoholzufuhr (Enzymatische Bestimmung des Acetaldehyds).
Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. 46, 70-78 (1957)
49. Wagner, H. J. Beeinflussung des intermediären Stoffwechsels durch verschiedene Medikamente und nachfolgende Alkoholgaben.
Dtsch. Zschr. gerichtl. Med. 46, 575-582 (1957)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. med. et phil.
K. Wagner für die freundliche Überlassung des Themas, die
Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und das mir zur Verfügung
gestellte Untersuchungsmaterial danken.

Herrn Dr. med. H. J. Wagner und Herrn Dipl.-Chemiker
A. Brahm-Vogelsanger danke ich für ihre stete Hilfsbe-
reitschaft.

LEBENS LAUF

Am 3. Dezember 1935 wurde ich, Ursula Hofacker, geb. Schwarz, als Tochter des Dr. med. Karl Schwarz und seiner Ehefrau Magdalene, geb. Lefèvre, in Berlin geboren. Ich heiratete im Juli 1960.

Im Herbst 1942 wurde ich in die Grundschule in Berlin-Wilmersdorf eingeschult. Während der Evakuierung besuchte ich von 1943-1945 die Grundschule in Putlitz (Westprignitz). Vom Herbst 1945 bis zum Frühjahr 1946 ging ich in die Grundschule in Hollenstede in Oldenburg.

Im Herbst 1946 kam ich nach Aufnahmeprüfung auf die Marie Curie-Schule in Berlin-Wilmersdorf, wo ich im Frühjahr 1955 das Abitur machte.

Zum Sommersemester 1955 wurde ich an der Freien Universität Berlin immatrikuliert, an der ich nach dem Sommersemester 1957 das Physikum bestand.

Seit dem Wintersemester 1957/58 studiere ich an der Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz.

